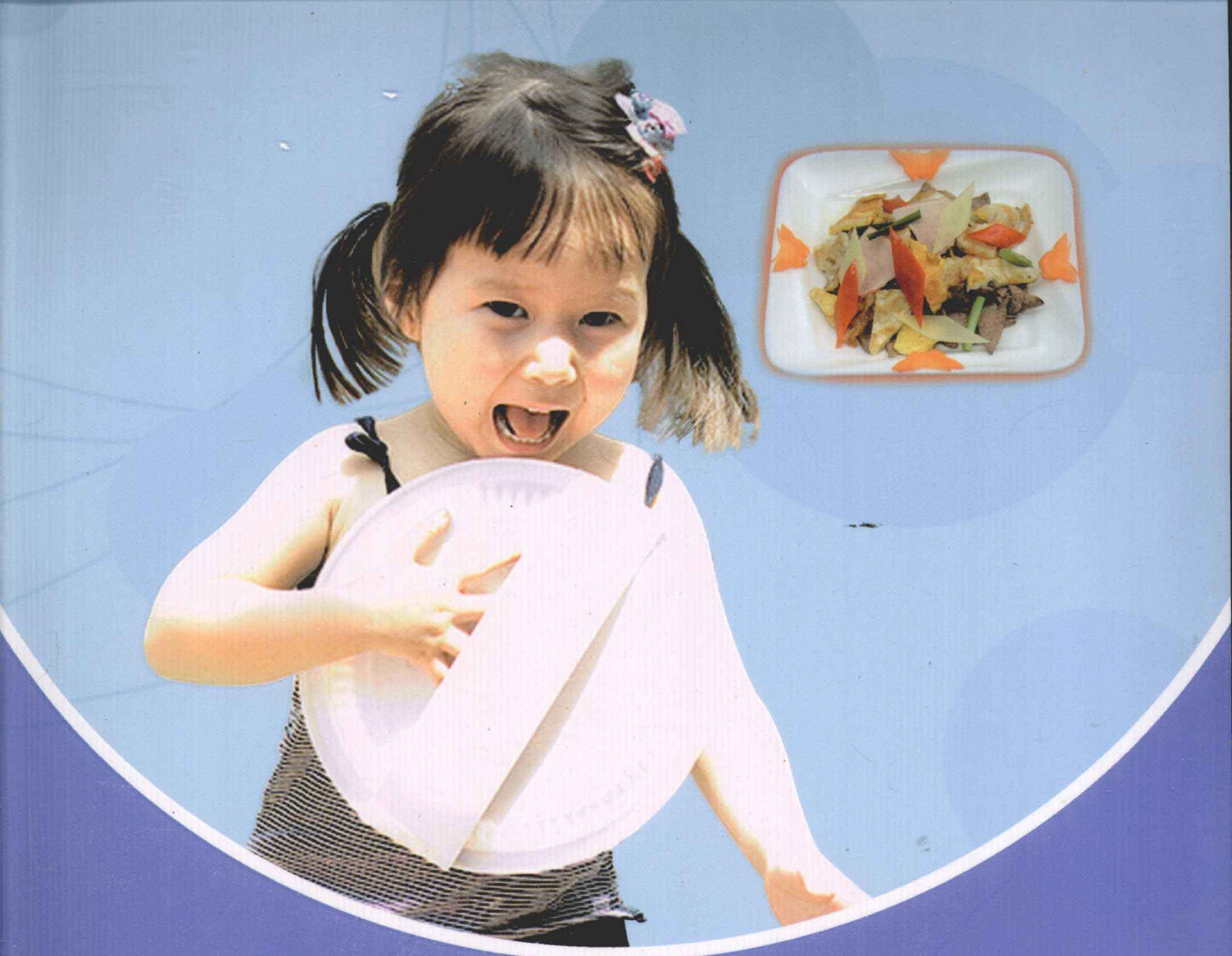




儿童癫痫生酮疗法

编 廖建湘 万力生

儿童癫痫生酮疗法

主 编 廖建湘 万力生

编 者

深圳市儿童医院

廖建湘 方科伟 万力生 李 冰
韩春锡 黄铁栓 胡 雁 陈 黎
路新国 文家伦 操德智 邹东方
林素芳 赵 霞 门丽娜 周高枫
胡湛棋 刘仕林 胡丹丹 肖宇寒
陈 彦 张 俊

广州医学院第二附属医院

邓宇虹

北京大学第一医院

熊 晖

首都医科大学宣武医院

李莉萍

中国医科大学附属盛京医院

王 华

山东大学齐鲁医院

王纪文

苏州大学儿童医院

李 岩

武汉市儿童医院

刘智胜 吴革菲

四川大学华西医学院附院

罗 蓉

广东三九脑科医院

胡瀚蜀 费凌霞

温州医学院育英儿童医院

林忠东 叶秀云

复旦大学附属儿科医院

周永珍 王 艺

上海同济大学医学院

郭 辉

吉林大学第一医院

贾飞建

湖南省儿童医院

张 洁 宁泽淑

山西医科大学第三附属医院

刘玉玺 张秀萍

沈阳市儿童医院

曲凤媛

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

儿童癫痫生酮疗法/廖建湘等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2011.7
ISBN 978-7-117-14400-1

I. ①儿… II. ①廖… III. ①小儿疾病: 癫痫-
食物疗法 IV. ①R247.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 083037 号

门户网: www.pmph.com 出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

儿童癫痫生酮疗法

主 编: 廖建湘 万力生
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E - mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-67605754 010-65264830
010-59787586 010-59787592
印 刷: 潮河印业有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 787×1092 1/16 印张: 8
字 数: 192 千字
版 次: 2011 年 7 月第 1 版 2011 年 7 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-14400-1/R·14401
定 价: 25.00 元
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

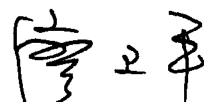
序 言

根据中国抗癫痫协会资料,中国约有 900 万癫痫病人,其中 1/4 左右的癫痫患者用现有的药物治疗效果不好,成为药物难治性癫痫,是我们应该重点关注的对象。

应对难治性癫痫,大家都在寻找各种治疗方法,包括研发新的抗癫痫药物,选择外科手术治疗,寻找致病原因以便针对性治疗等。生酮饮食治疗是有效的方法之一。1921 年 Wilder 博士在梅奥诊所(Mayo Clinic)提出模拟饥饿状态时身体反应来治疗癫痫,即生酮饮食疗法,至今已有 90 年。什么是生酮饮食疗法?生酮饮食疗法是一种按治疗癫痫等疾病需要而设计的特殊饮食治疗方法,这种饮食的特点是:脂肪高比例,蛋白质适合生长发育,碳水化合物含量低,实施时控制热卡在每日需要量的 75%~85%,按个体需要严格计划,是一种特别设计的个性化饮食。通常用于治疗癫痫病的生酮饮食比例,即饮食中脂肪与蛋白质、碳水化合物之比,为 3:1 至 4:1。相对于药物治疗和外科手术治疗,生酮饮食治疗比较简单,不需要对癫痫发作进行复杂的分类,也不需要高精尖的神经影像学 and 神经电生理设备。如果进行专业的学习,掌握技术后在门诊和基层医院都可以开展。据统计,生酮饮食治疗癫痫无发作的机会可达 15%,安全性也得到了多年的考验,目前已成为治疗难治性癫痫的一种重要方法。所有药物难治性癫痫患者,如果没有禁忌证,都可以采用生酮饮食疗法。此外,生酮饮食疗法还可辅助治疗肿瘤、糖尿病、儿童行为障碍等疾病及帮助减轻体重。全球大多数国家及其癫痫中心都开展了生酮饮食疗法。

可能由于东西方饮食习惯的巨大差异,生酮饮食在中国应用于临床癫痫治疗是 2004 年以后的事情。近年来我国的癫痫病学家们在生酮饮食治疗难治性癫痫方面开展了有益的探索,使得生酮饮食这一主要在西方国家使用的治疗方法在中国实现了本土化。现在西方的饮食习惯也逐渐被中国人熟悉。因此,在中国使用西方的饮食、东方的普通饮食、成品生酮饮食、MCT(中链三酰甘油)饮食等,都可以进行标准规范的生酮饮食疗法,从而让越来越多的癫痫患者受益。廖建湘博士在生酮饮食治疗难治性癫痫方面做了大量开创性工作。廖博士带领大家编写的这本书既参考了很多国外有关的专业文献,又有很多来自我国的实践经验、探索和创新,是适合专业工作者的一本很好的参考书,同时也可供广大癫痫病患者阅读以了解该病和这种疗法。相信它的出版将会有助于我国生酮饮食疗法的普及和提高。

中国抗癫痫协会副会长



2010 年 3 月于广州

前 言

在我国,大部分癫痫病人没有得到规范治疗。癫痫诊断和治疗近些年来发展很快,大部分(约 3/4)癫痫患者通过规范西医治疗,发作可以得到控制,癫痫患者的生活质量得到提高。然而,即使在发达国家,仍然有约 1/4 的癫痫患者用现在的药物治疗效果不好,成为难治性癫痫,尤其在中国,这个人群也很大,据估计有一千万左右。

生酮饮食是治疗难治性癫痫疗效肯定的主要方法之一,在全球大部分国家的癫痫中心蓬勃开展。那么,什么是生酮饮食?它是一种脂肪高比例,蛋白质适合生长发育,碳水化合物含量低的特别饮食。通常用于治疗癫痫病的生酮饮食比例是 3:1 至 4:1。相对于外科手术,迷走神经刺激、脑深部刺激等治疗难治性癫痫的方法,生酮饮食疗法经济、方便和实用。在英国等发达国家,生酮饮食在门诊就可以进行。美国、澳洲等国家,有的家长甚至首选生酮饮食作为治疗癫痫的方法。相对于抗癫痫药,生酮饮食没有它们的神经系统副作用。90 年实践表明生酮饮食是比较安全的。当然我们主张在医生、营养师和受过生酮饮食疗法专门训练的专家指导下进行治疗。

以深圳市儿童医院和北京大学第一医院为牵头单位组成中华医学会小儿神经病学全国协作组,我国很多医疗单位都进行了有益探索。6 年来,我国的癫痫病工作者,使生酮饮食这一主要在西方国家使用的治疗方法本土化。生酮饮食疗法目前主要在儿科患者中使用,希望协作组将来在不同年龄段包括成人、老年人癫痫患者治疗中进行探索,同时对不同疾病如糖尿病、肿瘤、肥胖等疾病的辅助治疗进行研究。由于目前对生酮饮食治疗癫痫的机制尚未完全明了,对于机制进一步研究,也是将来努力的方向之一。加强患者健康教育,使广大群众了解生酮饮食,很好配合治疗是提高疗效的有效途径。怎样使生酮饮食实施起来更方便也值得进一步探索。我们结合国际最新进展和自身的经验,编写该书,希望能使我国广大患者更多地受益于生酮饮食疗法。相信它的出版必将推动生酮饮食疗法在我国更广大地区开展、兴旺和普及。

在我们进行生酮饮食疗法和本书编写过程中,得到中华医学会儿科分会副主任委员、小儿神经病学组组长,中国抗癫痫协会副会长,北京大学第一医院儿科主任秦炯教授的指导和鼓励,在此致谢!我们还得到中国小儿神经病学奠基人左启华教授的支持和热情鼓励,也得到美国霍普金斯医院癫痫中心 Eric H. Kossoff 教授、美国生酮饮食疗法基金会——查理基金和华裔美国专家王雪(Snow W. Mulroy)、刘民台(Mintai Liu)和王瑜(Yu Wang)的帮助,在此一并致以诚挚谢意!由于编者水平有限,不足之处请广大读者批评指正。

本书主要用于非营利性公益事业,希望有兴趣的各界人士给予支持。中国的生酮饮食疗法才刚刚开始,欢迎无论是患者及其亲友还是医疗、营养、食品、医疗保险等各界人士积极参与和支持生酮饮食疗法在中国普及。

深圳市抗癫痫协会会长 廖建湘

2011 年 5 月

目 录

第一章 生酮饮食在癫痫治疗中的地位.....	1
第二章 生酮饮食的概念和应用历史.....	5
第三章 生酮饮食发挥作用的机制研究现状	14
第四章 我或我的孩子适合生酮饮食吗?	20
第五章 常见饮食的问题	24
第六章 启动生酮饮食	29
第七章 成功的关键——生酮饮食的精细调节	42
第八章 生酮饮食的合并症	55
第九章 居家、旅行如何实施生酮饮食.....	59
第十章 终止生酮饮食	65
第十一章 计算生酮饮食	69
第十二章 液态生酮饮食配方和喂养	84
第十三章 中链甘油三酯 (MCT) 饮食	94
第十四章 生酮饮食食谱举例	96
第十五章 生酮饮食未来的角色.....	112
第十六章 中医与癫痫生酮饮食疗法.....	116
附录 中国内地已开展或即将开展生酮饮食疗法的单位(排名不分先后).....	118
参考文献.....	119

生酮饮食在癫痫治疗中的地位

癫痫病是神经系统特别是小儿神经系统常见病。癫痫发作是一种脑细胞生物电活动发生紊乱所产生的症状。是由于各种原因导致的慢性疾病,发作时会出现短暂的脑功能障碍,表现可以各种各样,比如抽搐,昏迷,面色、口唇或全身青紫,口吐白沫或血沫,或大小便失禁等,大多数在 5 分钟之内自动停止。它的特点是:发作性,即突然发生,很快又恢复到平常状态;慢性反复性:即病程长,多次发作,往往都是几年才可能达到停药而不发作;刻板性,即每次发病情况都类似。国际抗癫痫联盟把癫痫分成很多种,各种类型表现不同。常见的癫痫发作有大发作(又称强直-阵挛发作),患者全身肌肉收缩,很快又开始有节律抖动,意识丧失,口唇青紫,有的伴有口吐白沫,大、小便失禁,多数患者在 3 分钟内发作停止,昏睡过去或恢复平常状态。

其实癫痫病患者离我们并不遥远,因为每 1000 个人中就有大约 6 名癫痫患者。很多人除了癫痫发作时不同于常人外,平常就是一个正常人,他们可以从事多种职业,可以是老师,医生,工程师,国家公务员,企业老板等。也可能就是您的同事、邻居或朋友,但您并不一定知道。他们可能是运动健将、影视明星、政府要员或杰出科学家,癫痫病没能影响他们事业有成。癫痫病人也可能合并智力

低下,或运动功能落后(如脑瘫等),他们可能有不同程度的残疾,多数患者的癫痫发作可以得到很好的控制。有些患者癫痫发作严重,特别是当发作控制不理想,会造成大脑的损害、孩子发育倒退,并导致患者癫痫病越来越难以治疗,以至于影响他们的生活质量。

癫痫发作还表现为强直性发作,表现为全身僵硬或身体一部分僵硬,可能突然跌倒,四肢没有节律性抖动,也可有手上举,头后仰,或头转向一侧,伴面色或口唇青紫。多数 3 分钟内发作停止。癫痫还可以是阵挛性发作,表现为四肢、头面部有节律抖动,而不会身体长时间僵硬不动。失张力发作表现为病人突然肌肉放松,不能维持当时的站立或坐位姿势,跌在地上,神志不清,有时仅表现为低头,两肩下垂,手指张开,不一定跌倒。癫痫的失神发作(俗称小发作)表现为突然不动,但不跌倒,两眼茫然无神。有时眼皮快速跳动或手微微抖动。一般 10 秒钟左右恢复正常,自己无知觉。失神发作每天可能发作数次到几十次,一天可达上百次。失神发作不像其他类型发作那样引人注目,容易被忽视。家长常反映孩子学习成绩特别是数学成绩下降。或上课、吃饭时发呆,同伴反映玩游戏时突然莫名其妙停下来,几秒钟后又自动恢复正常。

癫痫肌阵挛发作,身体某个部位肌肉突然强烈、闪电样快速收缩,患儿表现为突然点头,弯腰或后仰,也可表现整个身体突然后倾或倒向一侧。发作突然,1~2秒钟内又突然终止,不受控制,常使前额部或下颌等部位碰伤。手中握住的物体可突然摔出,有的家长反映“孩子发作时就像用夯砸地似的,通的一声摔到地上”。发作后很快恢复。之后很短时间会有再次发作。儿童多见,病人身上往往伤痕累累。

癫痫失张力发作,表现为突然维持身体姿势的肌肉张力消失了,无论患者是站立还是坐位,都会突然倒下。有的时间很短,没等倒地,立即恢复站立或坐位姿势;有的发作持续时间较长,达几分钟,患者就维持肌肉极度松弛状态,瘫倒在地或座位上,神志丧失。

癫痫的婴儿痉挛发作顾名思义,常见于几个月大小的婴儿,表现为突然点头,抬手,弯腰或头后仰1~2秒或数秒即过,很快又再发,常成串发作,每串反复发作数下或几十下,一般临睡前或刚醒来时易发生。常伴运动、智力发育落后或倒退。有的孩子发病时年龄已超过婴儿期,1岁以上才发病。

还有一种癫痫发作表现为发作时,患者保持清醒,只有面部、手部或腿部抽搐,称部分性运动性发作。有时患者知觉会部分丧失,处于神志模糊状态。可能发生茫然呆视,不理别人,如进入梦中。无意识地、重复地咀嚼,舔唇,搓手,解扣,摸索,玩弄衣服或附近的物件,奔跑,或露出恐惧、微笑、愤怒的表情,甚至大哭大笑。有时患者发作由于脑内神经细胞放电扩散,部分性发作转化成全身性发作,神志丧失。总之,癫痫的发作形式多种多样,有时一个人可有几种类型发作,或由一种类型转变成另一种类型。

什么是癫痫综合征?所谓癫痫综合征,其实就是癫痫,只是这类癫痫又有各自的特点,所以单独列出来。如Lennox-Gastaut综合征,主要发生在3~6岁儿童,癫痫发作可表现为多种发作类型混合;有强直性发作,肌

阵挛发作,失张力发作及不典型失神发作,也可有大发作。同一时期可以见到多种形式的发作。也可以从一种形式转为另一种发作形式,发作非常频繁,有时每天都可以见到发作。这种患者常合并智力低下。多数病例可以找到病因,脑电图常可见到癫痫样放电(有人称为痫性放电)。本病治疗困难,病情有时能缓解,但不久又加重。

大约10%的人一生中某个时候会发生一次癫痫发作;但仅仅30%会发生第2次发作。一些人会反复发作或频繁发作。经常发作称为癫痫病。一旦发生了第2次发作,那么第3次发作的机会高达70%。所以多数医生认为第2次发作之后应该开始治疗。另外虽然有的人是首次发作,但发作的病因十分明确,而且不加处理的话肯定会有以后的反复发作,可能造成脑损害,那也应该着手治疗。

目前治疗癫痫的主要方法还是药物,也就是抗癫痫西药。现有的抗癫痫药都是控制癫痫发作,它们多数并不能治愈癫痫这种脑功能紊乱病态。通常治疗癫痫要服药数年,在此期间人脑逐渐成熟或自我完善,最终克服癫痫病。对于癫痫发作持续未得到控制的患儿,药物是必需的,而且很重要。30多年前,医生所能使用的药物很有限。但2006年,抗癫痫药的种类接近20种,是十多年前的2倍。很多新型抗癫痫药的副作用比传统抗癫痫药少。但很多新型抗癫痫药没有被批准供儿童使用。不过这并不意味着孩子就不能使用,只是在孩子身上使用的经验有限,还不足以普遍推广。一些抗癫痫药被官方批准正式在儿童身上使用前,很多医生就开始试用其他药物无效的病人,希望奇迹出现。

然而,尽管20多年来新的抗癫痫药不断问世,难治性癫痫的比例仍然保持在30%左右。什么是难治性癫痫?有专家定义:成人患癫痫治疗2年以上,经过3种药物系统治疗,发作仍然没有得到控制,称为难治性癫痫。儿童癫痫患者普遍发作更频繁,所以试

用3种抗癫痫药失败(无需治疗2年),就可以认为是难治性癫痫了。目前,更有专家共识认为不论成人与儿童,规范治疗,2种抗癫痫西药失败就可以认为是药物难治性癫痫,简称难治性癫痫。因为2/3儿童癫痫患者是由第一种抗癫痫药控制的,而且通常没有明显副作用。在试用第二或第三种抗癫痫药时,癫痫发作成功控制的机会只有20%~25%。经验表明,癫痫患者由第一种药成功控制发作的机会为47%,第二或第三种药成功的机会仅为11%。不幸的是,10%~15%的儿童癫痫患者对现有抗癫痫药完全没有反应。近来很多研究表明,无论是儿童还是成人癫痫,当头2种或3种抗癫痫药无效时,医生或父母不应该浪费时间再试第4种或第5种药物,而应该考虑其他治疗方法。而这恰恰就是当代癫痫生酮饮食疗法该出场的时候了。在有些病例,生酮饮食应该更早尝试。

手术治疗

即便在第一种药物治疗失败后,医生也会考虑能否外科手术。开始考虑手术但并不一定就适合手术,手术对于某些病例是一种重要的选择。如果发作起源于脑的某一局部,这个局部区域能够切除又不会导致主要脑功能(指四肢的运动和感觉、语言和记忆等)障碍,则外科手术是治疗癫痫发作的最佳选择。

手术在以下情况是不合适的:

即使放置颅内电极,也不能明确定位出单个癫痫发作起源区;发作起源于很多不同的脑区;发作起源于重要的脑功能区,包括运动、语言和记忆;患者有其他疾病,以致手术风险太大。

既不能手术,药物治疗又失败,余下的选择就不多了。可供选择的包括生酮饮食和迷走神经刺激术。医生会建议选择其中一种方法。我们推荐首选生酮饮食。也有人在迷走神经刺激术失败后才推荐生酮饮食。

生酮饮食何时合适?

通常在2或3种抗癫痫药治疗失败,外

科手术无法进行时开始生酮饮食治疗。国际著名的约翰·霍普金斯医院比这更早开始选择生酮饮食,推荐2种药物失败就可选择生酮饮食治疗,它们对即使非常棘手的案例也取得了令人惊讶的效果。饮食治疗适合于婴儿、儿童,甚至某些成人患者。副作用发生机会通常很小,即使发生了也可以逆转而不用停止生酮饮食治疗。

大量的研究表明,生酮饮食可以使一半的患儿取得明显疗效(发作减少50%以上才判定为治疗有效)。这是很了不起的结果,因为他们都曾经试用过多种药物然而以失败告终。1/3患者发作减少90%以上,而10%以上的患者达到完全无发作,也无须再用药。达到癫痫无发作令每个人都激动无比。但如果不用至少3个月,很难预测哪些人将能取得这种令人向往的效果。

每个开始生酮饮食治疗的家庭或患者都梦想取得完全无发作的效果。有时,他们的梦想可以变成现实。不幸的是,生酮饮食不是对每个患者都有效。接近一半的患者开始生酮饮食后在第一年内可能停止治疗。即使非常投入的治疗,坚持,调整,但疗效仍然不好,这些患者因此而终止治疗。有的是因为疾病、不能按饮食治疗要求执行、或认为“简直太难,难以实现”。如果疗效好,多数家庭能够坚持治疗,并将饮食治疗完美地融合到日常生活中,从而使孩子享受到乐观向上的幸福。

仅仅一次发作或发作极少的患者不适合用生酮饮食。如果用一种抗癫痫药就能很好控制发作,而且没有明显副作用,那么,生酮饮食的严格要求和付出的代价就不值得了。

然而,生酮饮食不应该保留到所有抗癫痫药都失败了才使用。我们碰到很多患者,经历了很多种药物、很多时间,才知道有生酮饮食这种治疗方法。生酮饮食不能只是作为治疗方案的“最后一招”。

当然我们也不能走另外一个极端,所有患者都首选生酮饮食治疗,或者推荐这种疗

法的理由是因为这不是药物,或饮食治疗比药物治疗“更天然”。

对于“肌阵挛-站立不能发作”型癫痫的治疗,由于药物难以控制发作,我们应该尽早使用生酮饮食。Lennox-Gastaut 综合征的患者可能也是如此。对于有器质性病变的患者(通过脑 CT 或核磁 MRI 可以发现异常),治疗效果可能稍差,但即便是准备手术治疗之前,也不妨试试生酮饮食治疗,或许会出现奇迹。

即便药物能很好控制癫痫发作,药物也可能影响患者的机敏性和大脑的精明度,损害其学习和充分发挥潜质的能力。治疗方法的选择常常是要在控制发作与药物毒性之间寻找平衡点。

如何界定发作难以控制、药物副作用不可接受,不同的患者和不同的家庭,站在不同的角度看法就会有很大差别。当研究家长们在启动生酮饮食治疗之初对这种疗法的期望值时,我们发现区别巨大。每天 100 次发作很明显太多了,但每月 3 次发作算多吗?有的孩子和家庭认为把发作控制到每周 1 次就是胜利,可是其他人则认为每 2 个月 1 次发作也太多而难以接受。

药物将发作控制,但留下不同程度的镇静、多动和学习困难等,这对很多人都可能是不能够接受的。很多家长都询问这个问题:你能够做到控制发作,又没有这些副作用吗?我的孩子能够学习更好、更快和更容易吗?如果不吃药,她的行为和注意力能够改善吗?当孩子不能达到无发作停药时您能怎样?结果很多孩子和他们的家长去寻求现

有药物之外的方法,从而使控制发作更满意(无副作用)。

当孩子入院进行生酮饮食治疗时,我们要求他们回答 2 个问题:您期望这种治疗能达到什么结果?您认为饮食治疗成功的标准是什么?这样做有 2 个目的:使家长的注意力集中到重要问题上来;这样也给治疗团队提供一个标尺来衡量孩子的疗效距父母的期望有多远。

研究家长们各种各样的期望,我们发现:尽管减少发作和减少抗癫痫药是最常见的愿望,但 90% 的家庭同时还有其他的期望。父母最常见的其他要求是改善学习,提高机敏性。多数家长非常现实,不指望发作完全控制或完全停药。依靠饮食治疗使孩子癫痫发作控制好,学习改善的家长几乎都能坚持治疗。57% 的家庭通过饮食治疗达到或超过他们控制癫痫发作的初始愿望。44% 的家庭达到或超过他们想减少抗癫痫药物的梦想。59% 的家庭达到或超过他们想提高孩子学习和机敏性的初始愿望。

对于很多父母来说,由于生酮饮食没有认知和行为方面的副作用,所以它既能让孩子癫痫无发作,又可以不再用抗癫痫药。当然有时这一梦想不一定能实现。对很多家长来说,让他们的孩子不吃药和癫痫无发作同样重要。对有的家庭,除非癫痫发作完全能控制,否则就认为生酮饮食不成功。对于那些因无效而放弃生酮饮食治疗的家庭,他们多数都认为试用生酮饮食是值得的,因为他们认为“起码我们尝试了,我们尽力了”。

生酮饮食的概念和应用历史

生酮饮食的概念

生酮饮食(ketogenic diet)是一种高比例脂肪、适量蛋白质和低碳水化合物的饮食,它将身体的主要代谢能源从利用葡萄糖转变为利用脂肪,通过肝脏代谢产生酮体,从而导致机体的一系列反应。这种用含脂肪比例高、蛋白质和碳水化合物比例低的饮食配方,通过脂肪分解代谢产生酮体,模拟身体对饥饿的反应治疗癫痫等疾病的方法称为生酮饮食疗法。生酮饮食最早是由模仿饥饿产生酮症状态设计发展而来,主要用于治疗难治性癫痫,特别是儿童难治性癫痫,也可用于治疗线粒体疾病、葡萄糖转运体 1 缺乏症和丙酮酸脱氢酶缺乏症等。

通常情况下,人体从三类食物中得到能量,即含有碳水化合物的淀粉、糖、面包、谷物、水果和蔬菜等食物;富含脂肪的黄油、人造黄油、油和蛋黄酱等;含有较多蛋白质的肉类、鱼、家禽、奶酪、鸡蛋和乳品等食物。碳水化合物大约占人体平均每日摄入热量的 50%~60%,或者以上。机体将碳水化合物转变为葡萄糖,然后通过体内的化学反应或称作“燃烧”而产生能量。当葡萄糖的供给受到限制的时候,身体就通过燃烧脂肪来供应

能量。如果没有足够的脂肪,肌肉等蛋白质就会被用来“燃烧”,替代碳水化合物和脂肪供应能量,但这样的能量供应方式会引起体重减轻或消瘦。一般情况下,人体内仅储存有大约 24 小时使用的葡萄糖,当葡萄糖缺乏的时候,机体就会自动地转向其后备能量来源即储存的脂肪。

即使在没有葡萄糖存在的情况下,脂肪也不会被完全燃烧(又称为分解代谢),它可留下一些酮体形式的“煤烟”或者是“灰烬”在血液中堆积。生酮饮食的设计是有意维持这种酮体在身体内堆积,使身体切换代谢途径:燃烧脂肪而不是葡萄糖来作为其基础的能量来源。脂肪燃烧留下来的酮体是 β -羟丁酸(β -hydroxybutyrate, BHB)、乙酰乙酸(ace-toacetic acid, AcAc)和丙酮。 β -羟丁酸可以作为能量的来源而被肝脏和大脑利用,乙酰乙酸则从尿中排出,使尿有菠萝样甜味。酮体可以减少糖和蛋白质的利用,延缓蛋白质的代谢。当人体内酮体升高到一定水平,尿中酮体达到一定标准的时候(3~4+),称之为酮症或者“酮症状态”。酮症状态也可通过菠萝样甜的尿味来证实。

生酮饮食由 85% 的脂肪、10% 的蛋白质和 5% 的碳水化合物组成。热量一般被限制在同龄儿童推荐标准的 75%,但在低体重儿

童中热量可增加,在超重儿童中可减少。虽然缺乏相关的研究证明,但一般认为,患儿必须接近理想体重才能够保证最适酮症状态而使这种饮食取得最好效果。生酮饮食时患儿的液体摄入量也被限制在同龄正常儿童需要的80%左右。最近研究发现给孩子一个合适的每日液体摄入目标量是有帮助的。正常范围的尿液比重(<1.015)是一个很好的衡量水分是否充足的标准。

生酮饮食主要有三种类型,传统的生酮饮食、MCT 饮食和改良的生酮饮食。最常用的为传统类型,即脂肪主要以长链甘油三酯(LCT)为主,来源于日常食物中,容易产生便秘;第二种为中链甘油三酯(MCT)饮食,脂肪以 MCT 为主,MCT 含量为 60%,其产酮比率高,但是通常伴随有腹部痉挛,严重的、持续的腹泻或者是恶心、呕吐,假如孩子不能够消化吸收这些食物,那么它就不会发生作用;第三种为改良的生酮饮食,我们通常在传统的生酮饮食上添加一些 MCT 油料,因为它既可以加速酮症,也可以减少通常伴随着传统生酮饮食的便秘。

传统上,生酮饮食启动过程很慢,要禁食 48 小时后(期间可饮水或无碳水化合物的液体,比如青菜汤;有可能发生短暂的低血糖,大多无需处理,但严重有症状的低血糖者要处理),在三天以上的时间里慢慢开始。但是根据最新的研究报道,禁食时间太长反而会增加生酮饮食的副作用,而且从长期的效果上看,禁食不一定比不禁食要好,所以我们建议采取改良的生酮饮食方法——逐渐过渡法,详细的饮食方法会在第七章中讨论。

生酮饮食是一种需要数学计算、在医生或营养师的指导和观察下严格进行的治疗方法。这种饮食只能够在医生或营养师的严密观察和指导下尝试。

食物

采用普通饮食,但是要经过精心挑选和

精密计算,并在营养师的指导下使用,这种饮食可以适合世界上很多不同风俗和文化的人。

这种饮食也可以制成流质而用于奶瓶喂养的婴儿和胃造瘘的管道喂养的儿童,比如奇酮植物蛋白饮料。对于这些儿童的父母,这种饮食可能会比较容易喂养,因而使用它也就不会是一种问题,因为这种配方的味道像普通的流汁配方的味道一样好。有些年幼的儿童可以使用流质和固体食物的结合,这些决定于他们的饮食能力。

饮食计划举例

第十一章和第十四章有较为详细的饮食计划案例。下面是一个使用生酮饮食的孩子两天的食物计划(方案仅供参考,不可直接采用,因为没有用量):

早餐 #1

奇酮植物蛋白饮料

早餐 #2

奇酮植物蛋白饮料

午餐 #1

扣肉
茼蒿炒瘦肉
蒸鸡蛋
青炒小白菜
茼蒿叶汤

午餐 #2

红烧肉
黄瓜炒瘦肉
冬瓜汤
手撕包菜

晚餐 #1

东坡肉
草鱼片
青炒竹叶菜
麦菜汤

晚餐 #2

热狗

奇酮

石榴片

韭菜炒鸡蛋

生酮饮食的菜单可以根据孩子的喜好和父母的想象而定,但是必须按照专科医生或营养师计算的量,每份食物精确称量和计算,以免酮症波动。奇酮植物蛋白饮料是深圳市儿童医院神经内科发明的,由深圳晨光乳业公司生产;扣肉、红烧肉、东坡肉的用料和做法都有规定,详细配方见深圳市儿童医院编写的生酮饮食配餐软件。

神话和误解

与一些家长相信的正好相反,生酮饮食并不是“完全自然”的,“完整的”,“有机的”或者是“纯的”。生酮饮食的意思是应用食物来治疗儿童(可能还有成人)的癫痫发作。它对某些类型癫痫发作的效果可能比目前的药物要好一些,但它的确干扰了一个家庭的生活。医生和家庭要比较药物和癫痫发作引起的困扰,权衡生酮饮食的利与弊,促进每一个儿童的健康和提高其生活质量。

生酮饮食并不是完全没有不良反应。一般而言,生酮饮食比多数药物有更好的可接受性,而且不良反应较少。但生酮饮食的确可能引起体重不增加,轻度生长障碍(缓慢),高胆固醇,便秘,肾结石和酸中毒等,然而这些副作用通过调整饮食或停止饮食后可以逆转。具体见第八章关于副作用的详细讨论。

生酮饮食并不是每一位癫痫患儿的最佳选择。例如,某癫痫患儿家长认为任何饮食都比药物好,药物不是天然的而且有副作用,所以他们不让患儿服用抗癫痫药物。该患儿试用了银杏,进行了多次捏脊指压治疗和高压氧疗法,但这些对这位患儿的癫痫发作没有任何帮助。经过有关医院神经科专家的引导,患儿的家长开始认识到,生酮饮食可能会

是一种选择,但是如果药物有效的话,那就更简单方便。该患儿应用一种抗癫痫药物后三周,癫痫即得到完全控制,他永远也不会需要使用生酮饮食了,他很幸运,接下来只要在医生指导下规律服药就可以了。

生酮饮食需要大量的工作和承担很多的责任。而药物假如有效而且没有潜在的副作用,使用起来比较容易。即便是在一些家庭中,家长们已经成为制作生酮饮食的专家,而且将他们的生活围绕生酮饮食安排得井井有条,生酮饮食仍然是一个很大的负担。所以,医生通常建议癫痫患儿在使用生酮饮食之前,先要尝试两种药物。有效的抗癫痫药物是比生酮饮食更好的选择。

常见的误解

“他不会再有抽搐发作了。”有一些孩子的确可以达到完全没有抽搐发作,但这大约仅占六分之一。一半使用生酮饮食的孩子没有得到最理想的效果,但他们还得继续食用。

“她可以再也不必服用那些有毒性、有副作用、甚至没有得到批准应用于儿童的药物了。”这是理想的结果,但并不是每个患儿都可以实现。首先,患儿的癫痫发作必须得到控制,其次才可以尝试减少或者避免使用药物。

“我们将尝试一段时间,如果没有效果,我们就回到药物上去。”实施生酮饮食疗法需要每一个家庭做出三个月的努力来精细调节,以找到合适的热卡数据,正确的饮食间隔,以及患儿和家长都能适应的生活方式。使用生酮饮食需要改变很多生活习惯,需要家庭大力支持,因为其工作烦琐,可能使有些人不能够接受生酮饮食,从而失去尝试这种饮食治疗的机会。

生酮饮食的应用历史

很久之前,古希腊的医生就尝试通过改变患者的饮食来治疗包括癫痫在内的许多疾病,从《圣经》年代起,禁食就被用于治疗抽

搐,中世纪的文献中也有提及。现代首次将禁食作为癫痫治疗手段的研究是在1911年的法国,他们让20例各个年龄阶段的患者食用低热量素食,期间间断禁食和胃肠清洗,结果其中一对夫妇疗效较好,其他大多数人因未能保持下去而治疗失败,但这种饮食方式相对于影响患者认知能力的药物溴化钾,却改善了患者的认知水平。在美国20世纪早期也记录了禁食疗法,骨科医生Conklin博士首次报道,其次是Macfadden。Macfadden是一名健身专家和出版业天才,他认为医疗行为不过是一种有组织的欺诈职业,而接受他主张的生活规则,则会活到120岁。Macfadden 31岁时出版了他的第一本杂志即体格疗法,告诉读者们如何发展自己,如何保持健康,如何应对疾病,并用自己强壮身体的照片来证明其理论。该杂志的每篇文章都是关于身体虚弱的人们如何通过合理饮食和锻炼变得强壮、健康和美丽,杂志的发行量在第一次世界大战末期达到了50万份。Macfadden因此非常出名,其追随者Siciliano获得2次Macfadden美国最完美发展公民奖,并且通过该奖项,他以Charles Atlas为名建立了自己的商业。

Macfadden给不知如何应对自己疾病的患者提供了建议,他认为任何疾病都能因锻炼和饮食而治愈。其理论基础在于身体能量的大部分用于消化食物,如果没有食物消化,能量将会用于恢复身体健康。他声称禁食3天到3周能够减轻和治愈任何一种疾病,包括哮喘、糖尿病、前列腺和膀胱疾病、癫痫、阳痿、瘫痪、肝脏与肾脏疾病,以及眼部疾患等。Macfadden的理论很有名,Conklin博士因此成为他的助理并且采用他的禁食方法来治疗各种疾病包括癫痫,其结果也引起了纽约长老教会医院的一名内分泌医生Geyelin对癫痫进行研究的兴趣。

1921年美国医学大会上,Geyelin报告了数例禁食治疗成功的癫痫患者,其中1例10岁患儿在四年内有频繁的大发作和小发

作,实际上几乎是连续的惊厥发作。在巴特尔克里克(美国密歇根州南部一城市,位于卡拉马祖),Conklin医生对其进行了禁食疗法,结果癫痫发作停止,随访一年也没再发作。还有另外两例患者经Conklin医生禁食治疗后,2年和3年都没有抽搐发作。他后来还报告了他对26例癫痫患者进行禁食治疗的结果,18例明显改善,2例无抽搐达一年多,他认为禁食的最好时间是20天。这是美国第一个关于禁食使癫痫患者受益的报告,引起人们浓厚兴趣。

随后一年Conklin医生发表了他的观点,他认为癫痫是大脑的中毒反应,毒物来自于肠道的派尔集合淋巴结,他发明的“禁食疗法”能够使这些患者的肠道得到充分休息。他陈述道,“我剥夺这些患者的所有食物,仅仅让他们饮水,直到他们身体不能够承受为止……有些人可以禁食长达25天,而且每天到我的办公室接受一次或者是多次整骨治疗……”

我们现在知道,癫痫与肠道的派尔集合淋巴结没有任何关系,但是我们了解到禁食似乎可以减少癫痫发作。

事实上,在Conklin博士发表自己的研究结果之前,禁食治疗癫痫的方法已被许多神经病学专家所知晓。在1928年宾夕法尼亚州医学协会的致辞中,希金斯说,大约在1917年医学界就注意到禁食能够使许多癫痫发作终止,发作的严重性和频率减轻。蒙特利尔神经病学研究所Penfield博士和其同事Erickson博士同样对Conklin在1941年发表的关于癫痫的禁食疗法表示认可。

Conklin和Macfadden关于癫痫起源和治疗的观点也被其他专家所接受,这在McMurray博士给纽约医学杂志的信件中可以体现出来,信中描述到消化系统紊乱在癫痫患者中很明显,禁食以及伴随的无淀粉和糖饮食作为癫痫治疗方法开始于1912年。蒙

特利尔儿童纪念医院内科医生 Goldbloom 博士对此表示怀疑,他写道,一两年前我们对癫痫能被真正治愈感到震惊,现在美国中西部的无药医治者已经通过强迫患者长时间的禁食治愈了癫痫。然后,他讲了一个 10 岁小女孩的故事,溴化物和苯巴比妥治疗失败,每天有 60~100 次的癫痫小发作,禁食后的第五天癫痫不再发作,然而,禁食终止后,癫痫又开始逐渐发作。1922 年哈佛大学 Cobb 博士开始研究使用禁食方法以阻止动物模型惊厥的发生,探讨禁食疗法治疗癫痫的作用机制。

William Lennox 医生,被许多人称为美国儿童癫痫之父,在谈到 Conklin 医生的禁食疗法与生酮饮食起源的联系时,认为 Conklin 医生是到 1922 年为止在禁食治疗癫痫方面最有经验的专家。他回顾性研究了 Geyelin 医生用禁食疗法治疗的 79 例患儿,总结后发现其中 15 例(占 18%)长期没有抽搐发作。

Geyelin 的报告中还有一段趣事。Conklin 医生的一个患儿的父亲 HLH,查尔斯·豪兰德,是纽约一位富有的律师,而这个患儿的叔父约翰·豪兰德医生,是约翰·霍普金医院的儿科教授,也是新近开张的巴尔的摩残疾儿童“哈瑞特·兰之家”的主任。1919 年,查尔斯·豪兰德给了他弟弟 5000 美金,要他寻找饥饿疗法成功控制其儿子癫痫发作的科学根据,这笔资金被用来创建了美国第一个研究禁食时儿童水电解质平衡的实验室。但其研究主要应归于儿童的水电解质平衡领域,在这些方面进行了探索创新,豪兰德和他的同事们却未能成功地找到禁食控制癫痫发作的机制。20 世纪 20 年代初期,当只有苯巴比妥和溴化物可以用来作为抗癫痫药物的时候,禁食可以控制抽搐的报道给癫痫患儿带来了一丝兴奋和一定的希望。这些报道曾引发许多临床和科研中心的研究冲动。

20 世纪 20 年代初期也是一个早期研究并探索致命性糖尿病酮症酸中毒的时代。

1921 年 Woodyatt 的一篇关于糖尿病及其饮食控制的综述中讲到,“丙酮、乙酰乙酸和 β -羟基丁酸……通常是由饥饿引起或者是在饮食中含碳水化合物比例太低和脂肪含量太高的时候出现。酮症酸中毒的发生是在没有足够的葡萄糖氧化(分解)的情况下某些脂肪酸氧化的直接结果。”在糖尿病酮症酸中毒时,身体没有能力利用葡萄糖而导致血糖过高,从而引起脱水和组织的电解质平衡紊乱,可以导致患者昏迷和死亡。但很明显,这些结果不会发生在饥饿和使用生酮饮食时,因为葡萄糖的摄入量在这些情况下是受到限制的。

生酮饮食的发现

20 世纪 20 年代初期梅奥诊所(Mayo Clinic)的 Wilder 博士基于 Woodyatt 的工作认为,如果能够用其他方法产生酮血症,那么就能汲取禁食疗法的益处。当脂肪酸和组织中可利用糖的比例失调时,酮体由脂肪和蛋白质形成。长期以来人们已知,在任何情况下,高脂肪和低碳水化合物的饮食能够导致酮血症。因此 Wilder 建议用生酮饮食治疗癫痫,他认为生酮饮食将会和禁食一样有效,并能够维持较长时间,且能弥补长期禁食的显著缺点。随后他报道了生酮饮食对 3 例癫痫患者的发作具有明显的控制作用,他推断高脂饮食可能对癫痫无效,而酮症可能起作用。如果这就是禁食疗法的作用机制,那么就有可能发明一种对患者无明显不适并且能够在家中持续使用的饮食疗法来代替残忍的禁食疗法,Wilder 将此称之为“生酮饮食”。

Peterman 和其他的儿科医师按照 Wilder 的建议来试验性治疗儿童癫痫。Peterman 首次报道了生酮饮食的计算方法和有效性,他采用的生酮饮食计算量相当于每个儿童每天每千克体重 1g 蛋白质、每天 10~15g 碳水化合物,其他的热量由脂肪提供。Peterman 报道了患者出院前医护人员如何应用该饮食疗法,以及患者饮食的个性化,并

进行了密切随访和指导在家中可能进一步调整的重要性,也观察到虽然过量的酮症能够引起恶心和呕吐,但这些症状能够被桔汁迅速减轻。Peterman 还探讨了生酮饮食的禁忌证和适应证等。在这 17 例患者中 10 例(59%)不再有抽搐发作,其中 9 例只使用这种饮食而没有应用其他疗法。4 例患者(23%)的发作明显改善,2 例失访,1 例中断饮食疗法。随后一年里,他又报道了 37 例经过两年半治疗的患者,19 例(51%)抽搐发作停止,13 例(35%)发作明显减少,并且观察到生酮饮食能够改善患者的行为和认知功能。

其他医疗中心也在 1920 年底到 1930 年报道了生酮饮食的疗效。1927 年陶布特就详细阐述了目前使用的生酮饮食计算方法和方案。在有关生酮饮食的报道中,研究对象不同,患者随访的时间也不同。表 2-1 中显示,60%~75%的患儿获得了一半以上的抽搐发作减少,30%~40%的患儿得到了 90% 以上的抽搐发作频率减少,但 20%~30% 的患者抽搐发作仅有很少或者没有控制。

生酮饮食在 20 世纪 30 年代被广泛应用。但自 1938 年 Merritt 和 Putnam 发现苯妥英钠以来,内科医生和研究者的研究重点又从生酮饮食的作用机制和有效性转移到抗

癫痫药物,癫痫药物治疗的新世纪来临,生酮饮食疗法开始被冷落。

随着抗癫痫药物的不断开发利用,越来越少的癫痫患儿使用生酮饮食,经过严格精细培训的生酮饮食营养师也越来越少。因此,这种饮食的制作大多不精确,很少产生生酮效应,疗效也比以前差。

为了使生酮饮食变得更合口味,不像以前的生酮饮食那么严格,人们开发了一种中链甘油三酯(MCT)饮食。这种油脂具有较好的生酮效果,饮食中可有较多食物,但患儿在使用 MCT 饮食时,常有恶心、腹泻和腹胀。所以,尽管抽搐减少,家长们仍然会因为其不能接受的副作用而放弃。1980 年英国牛津的史华兹和她的同事们对传统的生酮饮食、MCT 饮食和“改良”的 MCT 饮食进行了对比研究,发现所有患者中 41% 的人发作频率减少 90% 以上(表 2-2),三种饮食之间疗效无差别,较多患儿认为 MCT 饮食难吃,而且腹泻和呕吐也比较常见。这样的经验使人们产生一种普遍观点,即生酮饮食治疗癫痫要么效果差,要么难以耐受。许多医生也认为家长和儿童不会有足够的耐心和严谨态度来坚持这种饮食。抗癫痫药物的发展阻碍了生酮饮食的应用。

表 2-1 使用生酮饮食控制癫痫发作的文献报道*

作者	年度	病人数	癫痫发作控制情况		
			>90%	50%~90%	<50%
皮特曼	1925	36	51%	35%	23%
赫姆豪斯	1927	91	31%	23%	46%
威尔肯斯	1937	30	24%	21%	50%
利文斯顿	1954	300	43%	34%	22%
肯斯曼	1992	58	29%	38%	33%
哈吞拉奇(MCT)	1971	12	—	50%	50%
晁纳(MCT)	1985	17	29%	29%	12%
塞尔斯等(MCT)	1986	50	24%	20%	26%

* 代表性的研究;MCT=中链甘油三酯饮食

表 2-2 不同的生酮饮食的临床反应的对比

饮食(59人)*	发作频率的减少		
	>90%	50%~90%	<50%
传统 4:1(N=24)	11	11	2
MCT(N=27)	10	11	6
拉德克利夫(N=12)	5	3	4
N 研究数(N=63)	26(41%)	25(40%)	12(19%)

* 有些病人在一种饮食失败后尝试了另一种

到目前为止,虽然人们对于癫痫和癫痫发作的神经化学和神经生理有了比较深入的了解,但癫痫发作的机制仍然不明。人们了解到一些单个细胞的神经化学和生理变化伴随有放电过程,但才刚刚开始研究这些细胞之间的相互反应;人们了解了一些抗癫痫药物的化学和生理作用,但这些药物的作用机制仍然不清。

生酮饮食新时代的开始

1993年,查理·亚伯拉罕,2岁,频繁肌阵挛发作、全身强直性发作和强直-阵挛性发作,许多药物无效,正如他的父亲杰姆·亚伯拉罕在一本书的前言中描述的“上千次抽搐和无数的药物”。当医生们束手无策时,杰姆自己开始寻找资料并发现了生酮饮食和约翰·霍普金斯医院。于是查理在约翰·霍普金斯医院应用了生酮饮食疗法,其发作得到完全控制,脑电图恢复到正常,生长发育也得以恢复,而且免除了药物的副作用。

查利的父亲不明白为什么从前没有人告诉过他这种饮食疗法,他找到了前面讨论过的有关生酮饮食有效的病人的资料,他认为这些信息应该让人们更容易得到,这样其他的家长可以对生酮饮食有所了解。查利的父亲,作为一个制片人和筹资者,建立了查理基金,利用其才干扩大了人们对于生酮饮食的认识和应用。他提供的资金出版了一本书,查理的故事被全国的各种杂志广泛报道,国家电视节目也开播了一个新的电视专题片

《重新开始》,这些极大程度地提高了人们对于生酮饮食的认识。1994年在关于查理的《重新开始》节目播出后,这本书第一次印刷的1500册立即销售一空。

当杰姆得知约翰·霍普金斯医院无法应付在《重新开始》播出后,过多想要使用生酮饮食治疗患者的消息后,他和查理基金为五个儿童癫痫中心提供资金,与约翰·霍普金斯医院合作研究,重新评价生酮饮食对于现代抗癫痫药物无效患儿的疗效。在以后的几年里,查理基金承担了全国范围内的医疗中心有关医生的培训和营养师学术会议,许多医疗中心也开始应用生酮饮食疗法。

杰姆拍摄了电视剧《首先,不要伤害》(First, Do no harm),来展现生酮饮食对癫痫的作用;他还为患者家长、营养学家和相关医生制作了有关生酮饮食的教学片。查利的母亲南希·亚伯拉罕也花费了难以数计的时间和精力来辅导和帮助一些在使用生酮饮食方面有困难的家长们,她举办了无数次家长会和学术会议,并在人们需要的时候给予全力支持。

查理的抽搐发作消失2年后,停止了生酮饮食,然而数月以后,他又出现了几次抽搐。1996年1月查理重新开始了这种饮食,其抽搐再一次被一种改良的生酮饮食所控制。查理现在抽搐消失已经多年,未服用药物,而且停止了生酮饮食。

没有杰姆和南希的坚持不懈和无私奉献,生酮饮食就不会如此戏剧性地被“重新发现”,也不会有今天这样令人兴奋的流行和新生的经历。威廉士1995年比较了生酮饮食与其他有益于儿童癫痫治疗的新方法后,认为这种饮食疗法为控制癫痫发作,提供了一个机会,而且比在过去五十年间所发现的任何抗癫痫药物都大。到2005年为止,世界范围内的七十多个国家开始应用生酮饮食疗法。

2005年,深圳市儿童医院廖建湘博士作为访问学者来到芝加哥大学儿童医院癫痫中